

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16110

研究課題名（和文）Na電流阻害薬を用いた運動神経興奮性制御による筋萎縮性側索硬化症の新規治療開発

研究課題名（英文）Therapeutic development for amyotrophic lateral sclerosis using sodium channel blockers, modulating motor nerve excitability

研究代表者

澁谷 和幹 (Shibuya, Kazumoto)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90507360

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：筋萎縮性側索硬化症（ALS）の運動神経細胞死の原因の一つとして、運動神経の過剰興奮性が考えられている。ALS運動神経細胞死と過剰興奮性の関係を支持する所見として、以下の報告を行った。運動神経興奮性増大を示唆する筋痙攣とALS進行速度の関係を報告した。脱力の発症前から筋痙攣のある患者の方が、ALS進行速度が速かった。また、ALS皮質運動野の興奮性増大は、病期の進行と共に顕著となることを報告した。更に神経興奮性制御と細胞死の関連を検討するため、Naチャンネル阻害薬であるラコサミドを用いてALS患者を対象とした臨床試験を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、ALS運動神経興奮性増大とALS進行速度との関係を更に明らかにすることができた。加えて、ALS運動皮質興奮性の自然経過を示すことができた。また、Naチャンネル阻害薬が神経興奮性変化に寄与するかを検討する臨床試験を実施することができた。ALSは発症から約3年で呼吸不全により死亡する非常に過酷な神経難病である。現在治療薬として臨床応用されている薬剤の生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的であり、新規治療薬の開発は急務である。今回の結果は、イオンチャンネル阻害薬がALS治療薬候補となる得るかを検討したものであり、将来の治療薬開発に役立つ基盤的データとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Hyperexcitability in the motor neuron potentially contributes to motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). To support this hypothesis, I reported the following findings. Muscle cramps, which indicate motor nerve hyperexcitability, were related to rapid progression in ALS. Especially, cramps followed by muscle weakness was associated with rapid progression. Moreover, we examined the relationship between cortical excitability and disease stage and showed progressive hyperexcitability. I have also performed a clinical trial utilizing Lacosamide and have tried to disclose its effects for nerve excitability in ALS patients.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 運動神経興奮性 Na電流 イオンチャンネル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンが変性・脱落し、発症から約3年で呼吸不全により死亡する非常に過酷な神経難病である。現在治療薬として臨床応用されているリルゾールやエダラボンは、臨床試験で有効性が示されているものの生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的であり、新規治療薬の開発は急務である。

ALS 運動神経細胞死の原因の一つとして、運動神経の過剰興奮性が考えられている。ALS 患者の中枢及び末梢神経興奮性を電気生理学的検査用いて in vivo で測定した研究では、運動神経過剰興奮性を示唆する幾つかの報告がなされている。更にこの興奮性増大が、ALS の予後と関係していることが明らかとなっている。

2. 研究の目的

ALS において認められる中枢および末梢運動神経興奮性増大と、運動神経細胞死の病態に迫る。また、神経興奮性を制御することが神経細胞死に及ぼす影響を明らかにするための、基盤形成を行う。

3. 研究の方法

末梢運動神経興奮性増大を示唆する所見である筋痙攣と、ALS 進行速度との関連を検討する。

ALS 中枢神経興奮性が、病期と共にどのように変化するかを検討する。

Na チャネル阻害薬であるラコサミドを ALS 患者に安全に投与できるか、ALS 末梢運動神経興奮性にどのような影響を与えるかを検討するための臨床試験を実施する。

4. 研究成果

筋痙攣と ALS 進行速度

ALS 患者 43 名を対象として、筋痙攣についての問診を実施した。更に、当院当科初診時の ALS 重症度 (ALSFRS-R) を測定した。脱力や筋萎縮といった症状が発現する前に筋痙攣が出現した患者の方が、ALSFRS-R の低下スピード ($\text{ALSFRS-R} = [48 - \text{初診時 ALSFRS-R}] / \text{脱力や筋萎縮から初診までの期間}$) が早いことが示唆された。

筋痙攣は、ALS 患者の多くが経験する症状である。これは、末梢運動神経の興奮性増大により生じる症状であることが知られている。病初期においてこのような症状が認められるということは、病初期に末梢運動神経興奮性が増大していたことを示していると考えられる。今回の結果から、このような患者では、ALS 進行スピードが早い可能性が示唆された。これは、ALS 運動神経興奮性増大と運動神経細胞死に関する仮説を、支持するものと考えられた。

ALS 中枢神経興奮性の病期変化

ALS 患者 189 名を対象に、運動皮質興奮性を測定する経頭蓋磁気刺激検査を実施した。病期の定義として、以下の3つを用いた。発症から死亡までの期間を 100%とした時の検査実施時点の%、発症から検査までに期間、ALSFRS-R。運動皮質興奮性の指標となる短潜時皮質内抑制 (SICI) は、病期の進行と共に低下しており、病期定義と有意に関連していた。運動皮質興奮性増大が、病期の進行と共に顕著となることが示唆された。

SICI は、運動皮質内の抑制性介在ニューロンの機能を反映すると考えられている。ALS 患者で認められる SICI の低下は、抑制性介在ニューロンの脱落を示唆していると考えられている。ALS では、病期の進行と共に抑制性介在ニューロンがより脱落し、興奮性増大が顕著となっていると考えられた。

ALS 患者を対象としたラコサミド臨床試験

ALS 患者 7 名を対象として、Na チャネル阻害薬であるラコサミドを用いて臨床試験を実施した。ラコサミドが安全に投与できるか、内服前後で末梢運動神経興奮性が変化するかを検討した。臨床試験自体は 2020 年 5 月いっぱい終了し、試験結果を今後解析していく予定となっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura K, Shibuya K, Nishino I, Kuwabara S	4. 巻 58
2. 論文標題 Dropped Head in Sporadic Late-onset Nemaline Myopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1967-1968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2247-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibuya K, Tsuneyama A, Beppu M, Misawa S, Sekiguchi Y, Amino H, Suzuki YI, Suichi T, Nakamura K, Kuwabara S	4. 巻 59
2. 論文標題 A study supporting possible expression of inward-rectifying potassium channel 2.1 channels in peripheral nerve in a patient with Andersen-Tawil syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle and Nerve	6. 最初と最後の頁 E28-E30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mus.26430.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oki R, et al.; JETALS	4. 巻 7
2. 論文標題 The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e12046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/12046.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugimoto K, Hiwasa T, Shibuya K, Hirano S, Beppu M, Iose S, Arai K, Takiguchi M, Kuwabara S, Mori M	4. 巻 58
2. 論文標題 Novel autoantibodies against the proteasome subunit PSMA7 in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jneuroim.2018.09.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suichi Tomoki, Misawa Sonoko, Sato Yasunori, Beppu Minako, Sakaida Emiko, Sekiguchi Yukari, Shibuya Kazumoto, Watanabe Keisuke, Amino Hiroshi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 90
2. 論文標題 Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 133 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2018-318514	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Kazumoto, Misawa Sonoko, Sekiguchi Yukari, Beppu Minako, Amino Hiroshi, Suichi Tomoki, Suzuki Yo-ichi, Tsuneyama Atsuko, Kuwabara Satoshi	4. 巻 90
2. 論文標題 Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 242 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2018-318446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Keisuke, Hirano Shigeki, Kojima Kazuho, Nagashima Kengo, Mukai Hiroki, Sato Takatoshi, Takemoto Minoru, Matsumoto Koji, Iimori Takashi, Iose Sagiri, Omori Shigeki, Shibuya Kazumoto, Sekiguchi Yukari, Beppu Minako, Amino Hiroshi, Suichi Tomoki, Yokote Koutaro, Uno Takashi, Kuwabara Satoshi, Misawa Sonoko	4. 巻 89
2. 論文標題 Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2017-316601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noto YI, Simon NG, Selby A, Garg N, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, Park SB, Vucic S, Kiernan MC	4. 巻 129
2. 論文標題 Ectopic impulse generation in peripheral nerve hyperexcitability syndromes and amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 974-980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2018.01.061.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Noto YI, Simon N, Shibuya K, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC.	4. 巻 18
2. 論文標題 Dynamic muscle ultrasound identifies upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration	6. 最初と最後の頁 404-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2017.1286355.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibuya K, Simon NG, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Park SB, Huynh W, Noto YI, Vucic S, Kiernan MC.	4. 巻 128
2. 論文標題 The evolution of motor cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1075-1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2017.03.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Noto YI, Shibuya K, Shahrizaila N, Huynh W, Matamala JM, Dharmadasa T, Kiernan MC.	4. 巻 56
2. 論文標題 Detection of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: The optimal ultrasound scan time.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 1068-1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.25607.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibuya K, Park SB, Howells J, Huynh W, Noto YI, Shahrizaila N, Matamala JM, Vucic S, Kiernan MC.	4. 巻 55
2. 論文標題 Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 424-427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.25372.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe K, Hirano S, Kojima K, Nagashima K, Mukai H, Sato T, Takemoto M, Matsumoto K, Iimori T, Iose S, Omori S, Shibuya K, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Yokote K, Uno T, Kuwabara S, Misawa S.	4. 巻 89
2. 論文標題 Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1082-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2017-316601.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakawa M, Shibuya K, Sekiguchi Y, Kuwabara S.	4. 巻 56
2. 論文標題 ontine Syphilitic Gumma in an HIV-negative Patient.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine.	6. 最初と最後の頁 1747-1748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.8192.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Beppu M, Amino H, Kuwabara S.	4. 巻 121
2. 論文標題 Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to A and C fibers in patients with neuropathic pain.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 43-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.03.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Yo-ichi Suzuki, Hiroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Altered axonal excitability in spinal and bulbar muscular atrophy
3. 学会等名 31st International Congress of Clinical Neurophysiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澁谷和幹、三澤園子、関口縁、網野寛、水地智基、鈴木陽一、常山篤子、桑原聡
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症の運動神経軸索興奮性変化
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澁谷和幹、三澤園子、関口縁、網野寛、水地智基、鈴木陽一、常山篤子、中村圭吾、鶴沢顕之、桑原聡
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症における運動神経軸索興奮性変化
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya
2. 発表標題 Recent advances and future perspective of nerve excitability testing
3. 学会等名 6th Asian-Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Hideki Kimura, Yu-ichi Noto, Yukari Sekiguchi, Yuta Iwai, Toshio Shimizu, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa and Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 The origin of fasciculation in ALS; direct correlation between axonal excitability and fasciculation
3. 学会等名 International Symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Minako Beppu, Keisuke Watanabe, Hiroshi Amino, Tomoki Suichi and Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Prodromal muscle cramps predict rapid functional decline in amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 The XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澁谷和幹、三澤園子、木村英紀、能登祐一、関口縁、岩井雄太、清水俊夫、中川正法、水野敏樹、桑原聡
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症における線維束性収縮と軸索興奮性の関係
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----